

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Taksonomi Pegagan

Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban.):

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Division</i>	: <i>Tracheophyta</i>
<i>Sub Division</i>	: <i>Spermatophyta</i>
<i>Class</i>	: <i>Magnoliopsida</i>
<i>Order</i>	: <i>Apiales</i>
<i>Family</i>	: <i>Apiaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Centella</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban (Mangas, 2006)

2.2 Morfologi Pegagan

Centella asiatica (L.) Urban berbentuk herba tahunan, aromatik. Batangnya sangat pendek, dari batang tumbuh geragih atau stolon yang melata dipermukaan tanah dengan panjang 10-50 cm. Daun tunggal, tersusun dalam bentuk roset yang terdiri dari 2-10 lembaran daun, kadang-kadang agak berambut, tangkai daun panjangnya sampai 40 cm. Selain daun berbentuk ginjal, lebar dan bundar dengan garis tengah sampai 10 cm, pinggir daun beringgit dan bergerigi, pangkal dari tangkai daun melekok ke dalam dan melebar seperti pelepah. Tulang daun menjari, akar bercabang, bunga berbentuk payung tunggal dan biasanya tersusun dari 3 bunga. Tangkai bunga

panjangnya 5-50 mm, lebih pendek dari tangkai daun. (Sutardi S, 2016).

Gambar bentuk tanaman pegagan dapat dilihat pada gambar 2.1



(Sutardi S, 2016)

Gambar 2.1
Centella asiatica (L) Urban

2.3 Persebaran

Pegagan atau *Centella asiatica (L) Urban*, merupakan tumbuhan kosmopolit atau memiliki daerah penyebaran yang sangat luas, terutama daerah tropis dan subtropis, seperti Indonesia, Malaysia, Srilanka, Madagaskar dan Afrika. Tumbuhan ini tumbuh subur pada ketinggian 100–2500m di atas permukaan laut, di daerah terbuka dan di tempat yang lembab atau terlindung, seperti pematang sawah, tegalan, dan di bawah pohon (Sutardi S, 2016).

2.4 Kandungan Bahan Bioaktif

Beberapa komponen bioaktif dalam tanaman pegagan adalah asiatikosida, tankunisida, isotankunisida, madekasosida, brahmosida, brahminosida, asam brahmik, asam madasiatik, meso-inositol, sentelosida, karotenoid, hidrokotilin, vellarin, tanin serta garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium, dan besi, fosfor, minyak atsiri (1%), pektin (17.25%), asam amino dan vitamin B, zat pahit vellarine, dan zat samak (Sutardi S, 2016).

Menurut Winarto dan Surbakti (2003), pegagan mengandung berbagai bahan aktif, yaitu: 1) triterpenoid saponin, 2) triterpenoid genin, 3) minyak atsiri, 4) flavonoid, 5) fitosterol, dan bahan aktif lainnya. Kandungan bahan aktif yang terpenting adalah triterpenoid dan saponin, yang meliputi: 1) asiatikosida, 2) sentelosida, 3) madekosida, dan 4) asam asiatik. Kadar fitokimia pegagan dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Kadar fitokimia *Centella asiatica*

Senyawa	Pegagan
Alkaloid	3+
Saponin	4+
Fenolik	2+
Flavonoid	3+
Triterpenoid	4+

(Kristina, *et al.*, 2009)

Keterangan: + = *Positive/weak positive*

2.4.1 Flavonoid

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan oleh Kristina (2009) tanaman pegagan mengandung flavonoid. Flavonoid adalah senyawa berbobot molekul rendah yang diisolasi dari tanaman yang berasal dari metabolisme sekundernya. Flavonoid bertindak sebagai pewarna, antioksidan dan insektisida alami dan fungisida. Pada tanaman tingkat tinggi, flavonoid terlibat dalam penyerapan ultraviolet (UV) dan bertindak sebagai *chemical messengers*, pengatur fisiologis, dan penghambat siklus sel. Struktur dasar flavonoid adalah cincin heterosiklik kromana (benzodihydropyran, flavane) yang mengandung atom oksigen (Lichota, *et al.*, 2019).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antioksidan adalah menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan meningkatkan regulasi serta proteksi dari oksidan (Kurniawaty & Lestari, 2016).

Flavonoid menghambat kompleks kaskade inflamasi, menurunkan aktivitas siklooksigenase COX-1 dan COX-2, menurunkan produksi sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1b), TNF-a, dan kemokin, interleukin 8 (IL8), serta menghambat pelepasan prostaglandin E2. Terlihat bahwa flavonoid menunjukkan efek antiinflamasi termasuk penghambatan COX-2 dan penghambatan pelepasan sitokin proinflamasi TNF-a dan IL-6 (Lichota, *et al.*, 2019).

2.4.2 Saponin

Pegagan mengandung senyawa glikosida triterpenoida yang disebut saponin, mengandung asiaticoside yang berperan dalam penyembuhan luka. Kandungan zat ini paling banyak terdapat pada daun (Widianingtyas, *et al.*, 2014). Saponin akan meningkatkan jumlah makrofag bermigrasi ke area luka sehingga meningkatkan produksi growth factors seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang akan menstimulasi peningkatan pembentukan pembuluh darah baru dan *fibroblas growth factor* (FGF) akan meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas pada dasar luka (Kurnianto S, *et al.*, 2012). Fibroblas akan menstimulasi mitosis sel epidermal sehingga memicu terjadinya keratinisasi. Disamping itu, penumpukan fibroblas pada dasar luka juga akan menstimulasi proses granulasi jaringan luka. Ketika granulasi dan keratinisasi terjadi, maka akan terbentuk lapisan

barier penutup luka. Sebagai upaya mempercepat penutupan tersebut, maka fibroblas akan berubah menjadi myofibroblas yang mempunyai ikatan mikrofilamen aktin sehingga akan menimbulkan kontraksi pada luka dan luka akan cepat menutup (Falanga, 2003).

2.5 Taksonomi Peppermint

<i>Kingdom</i>	: <i>Plantae</i>
<i>Division</i>	: <i>Tracheophyta</i>
<i>Subdivision</i>	: <i>Spermatophytina</i>
<i>Class</i>	: <i>Magnoliopsida</i>
<i>Order</i>	: <i>Lamiales</i>
<i>Family</i>	: <i>Lamiaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Mentha L</i>
<i>Species</i>	: <i>Mentha X piperita L</i> (Rais I & Ali M, 2016)

2.6 Morfologi peppermint

Mentha merupakan salah satu genus dalam *familia Lamiaceae* yang memiliki lebih kurang 30 spesies dan berbagai hibrid serta umumnya tumbuh di daerah temperate atau di wilayah sub-tropis. Tanaman ini terkenal sebagai penghasil minyak aromatis dan telah dibudidayakan lebih dari 2.000 tahun. Daerah yang sesuai untuk pertumbuhannya meliputi wilayah sub-tropis sampai tropis, dimana pusat keragaman spesiesnya terdapat di Eropa dan Asia bagian Tengah serta Utara (Widiyastuti Y, *et al.*, 2018).

Peppermint atau *Mentha piperita* merupakan herba, tinggi 30-40 cm. Tipe tumbuhnya merayap dan sedikit tegak, batangnya berwarna ungu dan

bentuknya persegi. Daunnya berjenis tunggal berbentuk bulat telur memanjang, panjang 2-7cm, lebar 1-3cm, tulang daun menyirip, ujung daun menjantung, dan berwarna hijau atau hijau kekuningan. Bunganya jarang ditemukan. Akarnya tipe tunggang dan berwarna putih. (Widiyastuti Y, *et al.*, 2018). Gambar bentuk tanaman peppermint dapat dilihat pada gambar 2.2



(Shah PP & Mello PM, 2004)

Gambar 2.2
Tanaman peppermint

2.7 Kandungan Bahan Bioaktif

Pada peppermint terdapat kandungan flavonoid, selain itu terdapat minyak atsiri (0,5-4%), yang mengandung mentol (30-55%) dan menthone (14-32%). Mentol terjadi kebanyakan dalam bentuk bebas *alcohol*, dengan jumlah antara (3-5%) asetat dan valerat ester. Monoterpen lain yang hadir termasuk isomenthone (2-10%), 1,8-cineole (6- 14%), α -pinene (1,0-1,5%), β -pinene (1-2%), limonene (1-5%), neomentol (2,5-3,5%) dan menthofuran (1-9%) (Balakrishnan A, 2015).

2.7.1 Flavonoid

Sejumlah flavonoid menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi, melindungi lipid dan protein terhadap peroksidasi yang disebabkan oleh transisi ion logam. Diketahui bahwa *reactive oxygen species*, termasuk radikal bebas, menginduksi stres oksidatif dalam sel dan jaringan. Dalam organisme normal, ada keseimbangan antara pembentukan ROS dan pemindahannya oleh enzim antioksidan endogen dan sistem nonenzimatik. Jika radikal bebas melebihi efek perlindungan antioksidan ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif. Flavonoid dianggap sebagai salah satu zat terbaik dengan sifat antioksidan (Lichota, *et al.*, 2019).

Flavonoid menghambat kompleks kaskade inflamasi, menurunkan aktivitas siklooksigenase COX-1 dan COX-2, menurunkan produksi sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1b), TNF-a, dan kemokin, interleukin 8 (IL8), serta menghambat pelepasan prostaglandin E2. Terlihat bahwa flavonoid menunjukkan efek antiinflamasi termasuk penghambatan COX-2 dan penghambatan pelepasan sitokin proinflamasi TNF-a dan IL-6 (Lichota, *et al.*, 2019).

2.7.2 Mentol

Mentol, produk alami dari tanaman peppermint (*Mentha piperita*), adalah monoterpen yang banyak digunakan sebagai produk alami dalam kosmetik, zat penyedap, dan sebagai perantara dalam produksi senyawa lain. Produk yang mengandung mentol telah digunakan selama beberapa dekade untuk memberikan analgesia topikal dan sensasi pendinginan

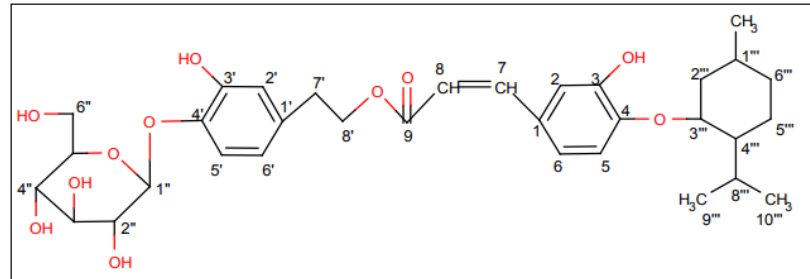
yang mengurangi rasa sakit setempat. Banyak manfaat dapat dikaitkan dengan penggunaan mentol sebagai penghambat rasa sakit topikal dan zat pendingin. (Farco & Grundmann, 2012).

Mentol bekerja pada *transient receptor potential melastatin family member 8* TRPM8 *channels* dengan meningkatkan kalsium intraseluler dengan cepat dan memobilisasi fluks kalsium melalui *channels*. Sensasi pendinginan yang terkenal dari mentol adalah karena aktivasi *transient receptor potential melastatin family member 8* (TRPM8) *channels* yang diekspresikan dalam neuron sensorik dan kulit ketika dioleskan ke kulit. Masuknya kalsium yang disebabkan oleh aktivitas mentol dalam *presynaptic sites* bertindak sebagai mediator untuk melepaskan *glutamate* untuk meningkatkan *glutamatergic* dan *glycinergic neurotransmission* pada sinapsis sensorik, yang menghasilkan dingin dan analgesia (Zheng & Trudeau, 2015).

2.7.3 *Menthyl teucrol glycoside*

Senyawa *menthyl teucrol glycoside* dari peppermint pada penelitian luka model eksisi dan luka sayatan secara signifikan meningkatkan tingkat kontraksi luka, dan epitelisasi. Jaringan granulasi terbentuk di bagian akhir dari fase proliferaatif adalah terutama terdiri dari fibroblast dan kolagen. Peningkatan konten jaringan granulasi kering pada luka yang dirawat dengan peppermint menunjukkan konten kolagen yang lebih tinggi. Senyawa *menthyl teucrol glycoside* dari peppermint bertanggung jawab atas mempromosikan pembentukan kolagen di tahap proliferaatif

penyembuhan luka (Rais I & Ali M, 2016). Struktur dari *menthyl teucrol glycoside* terdapat pada Gambar 2.3 :



(Rais I & Ali M, 2016)

Gambar 2.3
Menthyl teucrol glycoside

2.8 Luka bakar

Luka bakar adalah kerusakan atau kehilangan jaringan kulit yang dapat disebabkan oleh panas (api, cairan/lemak panas, uap panas), radiasi, listrik, kimia. Luka bakar merupakan jenis trauma yang merusak dan merubah berbagai sistem tubuh (Anggowarsito JL, 2014).

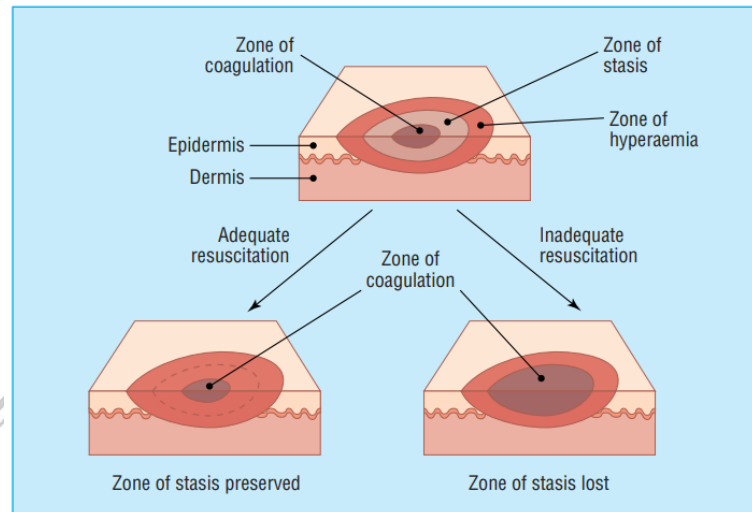
2.8.1 Patofisiologi Luka Bakar

Luka bakar akan mengakibatkan dua respon tubuh yaitu respon lokal dan respon sistemik.

a. Respon lokal

Zona koagulasi merupakan area maksimum kerusakan. Di zona ini mengalami kehilangan jaringan secara ireversibel disebabkan oleh koagulasi protein penyusun jaringan. Zona stasis ditandai dengan penurunan perfusi jaringan. Jaringan ini masih bisa diselamatkan dengan cara meningkatkan perfusi jaringan di daerah tersebut dan mencegah kerusakan lebih lanjut oleh hipoperfusi berkepanjangan, infeksi, atau

edema. Zona hiperemi merupakan area terluar dimana perfusi jaringan mengalami peningkatan. Jaringan ini akan memulihkan diri, kecuali terjadi sepsis yang berat atau hipoperfusi berkepanjangan. Seperti yang terlihat pada Gambar 2.4 (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004)



(Hettiaratchy & Dziewulski, 2004)

Gambar 2.4
Zona luka bakar

b. Respon sistemik

Pelepasan sitokin dan berbagai mediator inflamasi pada area luka dapat mempengaruhi homeostasis tubuh, hal ini dapat terjadi bila luas luka mencapai 30% dari seluruh tubuh (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004).

Perubahan kardiovaskular terjadi oleh karena meningkatnya permeabilitas kapiler sehingga menyebabkan hilangnya protein dan cairan intravaskuler menuju kompartemen intersisial. Terjadi vasokonstriksi perifer dan GIT dan menurunnya kontraktilitas miokard. Perubahan-perubahan ini ditambah dengan kehilangan cairan akan

mengakibatkan hipotensi sistemik dan hipoperfusi organ (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004).

Mediator peradangan akan menyebabkan bronkokonstriksi, dan pada luka bakar yang parah akan menimbulkan ARDS. Pada perubahan metabolik terjadi peningkatan laju metabolisme basal sampai tiga kali lipat dari normal (Hettiaratchy & Dziewulski, 2004).

2.8.2 Klasifikasi Luka Bakar

Kedalaman kerusakan jaringan akibat luka bakar tergantung dari derajat sumber, penyebab, dan lamanya kontak dengan permukaan tubuh. Luka bakar terbagi dalam 4 derajat (Toussaint & Singer, 2014).

2.8.2.1 Luka bakar derajat I

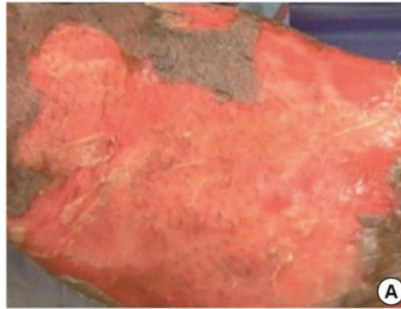
Kerusakan jaringan terbatas pada lapisan epidermis. Kulit tampak merah, kering, dan sakit jika disentuh. Luka ini sembuh dalam 3-5 hari (Toussaint & Singer, 2014).

2.8.2.2 Luka bakar derajat II

a. *Burn degree superficial partial thickness* (Derajat 2A)

Pada luka bakar ini ditemukan adanya bula, berair, kemerahan, dan sangat sakit jika disentuh. Luka mengenai lapisan epidermis dan bagian superficial dari papil dermis. Luka bakar derajat 2A memucat bila ditekan dan sembuh dalam waktu 2-3 minggu (Toussaint & Singer, 2014). Seperti yang terlihat pada Gambar

2.5 :



(Toussaint & Singer, 2014)

Gambar 2.5

Luka bakar derajat II dangkal

b. *Burn degree deep partial thickness* (Derajat 2B)

Pada luka bakar ini terlihat berwarna putih kekuningan, tampak kering dan sangat sakit jika disentuh. Luka mengenai lapisan epidermis dan retikular dermis. Luka bakar derajat 2B memucat bila ditekan dan sembuh dalam waktu 3 minggu (Toussaint & Singer, 2014). Seperti yang terlihat pada Gambar 2.6:



(Toussaint & Singer, 2014)

Gambar 2.6

Luka bakar derajat II dalam

2.8.2.3 *Full thickness* (Derajat III)

Luka tampak kering, terlihat berwarna putih atau hitam, permukaan kasar. Luka mengenai lapisan seluruh ketebalan dermis. Luka bakar derajat 3 tidak memucat bila ditekan, tidak

terlalu nyeri karena seluruh jaringan dermis dan saraf superficial telah rusak (Toussaint & Singer, 2014). Seperti yang terlihat pada

Gambar 2.7 :



(Toussaint & Singer, 2014)

Gambar 2.7

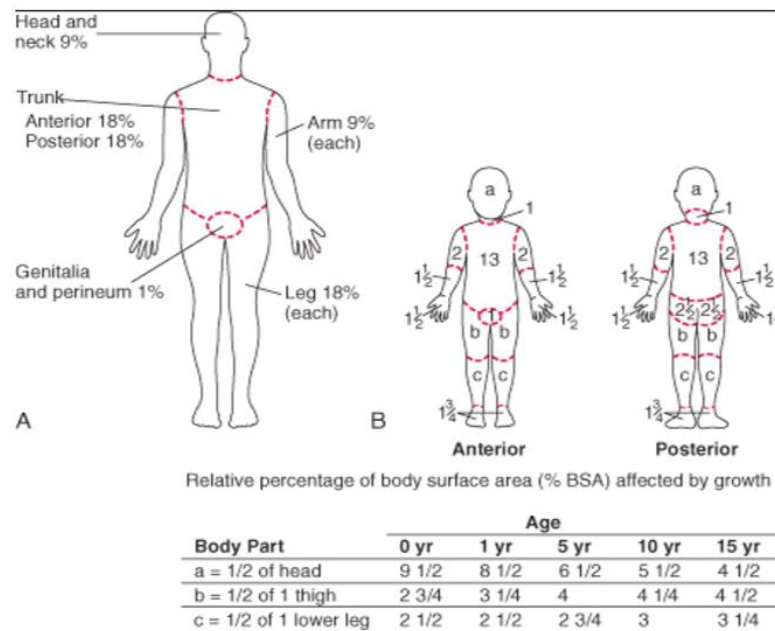
Luka bakar derajat III

2.8.2.4 Luka bakar derajat IV

Luka mengenai seluruh bagian dermis termasuk jaringan adiposa, otot, dan tulang. Luka tampak kehitaman (Toussaint & Singer, 2014).

2.9 Luas luka bakar

Penentuan luas luka bakar dengan bantuan *rule of nine Wallace* yang membagi sebagai berikut: kepala dan leher 9%, lengan 18%, badan bagian depan 18%, badan bagian belakang 18%, tungkai 36%, dan genetalia/perineum 1%. Luas telapak tangan penderita adalah 1% dari luas permukaan tubuhnya. Pada anak-anak menggunakan modifikasi *rule of nine Lund* dan *Browder* yang membedakan pada anak usia 15 tahun, 5 tahun, dan 1 tahun (Anggowarsito JL, 2014). Seperti yang terlihat pada Gambar 2.8 :



(Anggowarsito JL, 2014)

Gambar 2.8

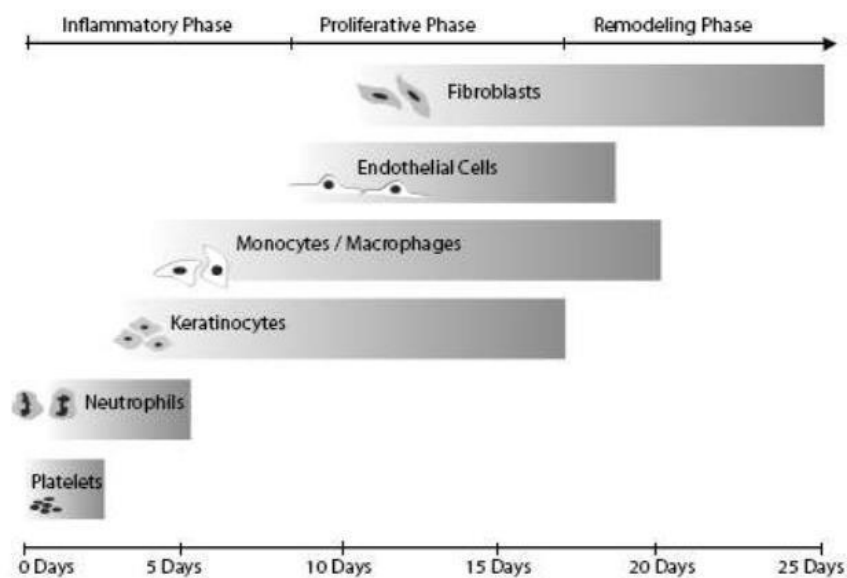
Rule of nine Wallace dan modifikasi rule of nine Lund dan Browder

3.1 Fase penyembuhan Luka Bakar

Penyembuhan pada luka bakar mengalami proses seperti halnya proses penyembuhan luka pada umumnya. Fase inflamasi adalah keadaan dimana terjadi reaksi hemostasis segera setelah terjadinya luka. Komponen hemostasis ini akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang meliputi *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor* (IGF), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) yang berperan untuk terjadinya *neutrophil chemotaxis*, makrofag, *mast cell*, sel endotel dan fibroblas. Selanjutnya proses penyembuhan mengalami fase proliferasi atau fibroplasi. Pada luka bakar terjadi pemanjangan fase inflamasi yang akan meningkatkan aktivitas sitokin fibrogenik seperti TGF- β dan IGF-1. Hal ini menyebabkan pada fase fibroplasi penyembuhan luka dimana secara

normal terjadi aktivitas fibroblas untuk mensintesa kolagen akan lebih meningkat aktivitasnya (Gurtner, 2007).

Ada tiga fase dalam proses penyembuhan luka, dimana ketiganya saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, proliferasi dan remodeling. Pada setiap fase penyembuhan tersebut terdapat satu jenis sel khusus yang mendominasi (Gurtner, 2007) Seperti yang terlihat pada Gambar 2.9 :



(Gurtner, 2007)

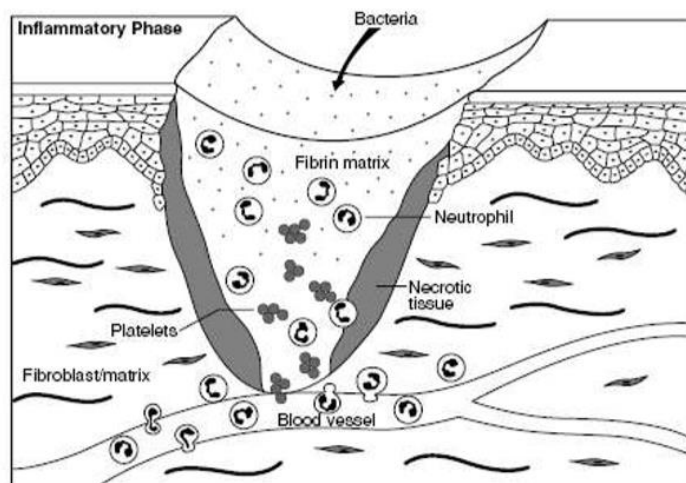
Gambar 2.9

Sel dominan pada setiap fase penyembuhan luka

3.1.1 Fase inflamasi (*lag phase*)

Pada fase inflamasi terjadi proses hemostasis yang cepat dan dimulainya suatu siklus regenerasi jaringan (Lorenz, Longaker, 2006). Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera sampai hari ke-5 pasca cedera. Tujuan utama fase ini adalah hemostasis, hilangnya jaringan yang mati dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gurtner, 2007).

Komponen jaringan yang mengalami cedera, meliputi *fibrillar collagen* dan *tissue factor*, akan mengaktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan mencegah perdarahan lebih lanjut pada fase ini. Pembuluh darah yang cedera mengakibatkan termobilisasinya berbagai elemen darah ke lokasi luka. Agregasi platelet akan membentuk plak pada pembuluh darah yang cedera. Selama proses ini berlangsung, platelet akan mengalami degranulasi dan melepaskan beberapa growth factor, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). Hasil akhir kaskade koagulasi jalur intrinsik dan ekstrinsik adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin (Gurtner, 2007). Seperti yang terlihat pada Gambar 2.10 :



(Gurtner, 2007)

Gambar 2.10
Fase inflamasi

Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, IL-1, IL-6, *Tumor Necrotizing Factor* (TNF), TGF- β dan produk degradasi bakteri seperti *lipopolisakarida* (LPS) akan menarik sel netrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Migrasi netrofil ke luka juga

dimungkinkan karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin dan histamin oleh *mast cell* dan jaringan ikat. Netrofil pada umumnya akan ditemukan pada 2 hari pertama dan berperan penting untuk memfagositosis jaringan mati dan mencegah infeksi. Keberadaan netrofil yang berkepanjangan merupakan penyebab utama terjadinya konversi dari luka akut menjadi luka kronis yang tak kunjung sembuh (Gurtner, 2007).

Makrofag juga akan mengikuti netrofil menuju luka setelah 48-72 jam dan menjadi sel dominan setelah hari ke-3 pasca cedera. Debris dan bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag juga berperan utama memproduksi berbagai *growth factor* yang dibutuhkan dalam produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan pembentukan neovaskularisasi. Keberadaan makrofag oleh karenanya sangat penting dalam fase penyembuhan ini (Gurtner, 2007).

3.1.2 Fase Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraselular (Velmar T, *et al.*, 2009). Seperti yang terlihat pada Gambar 2.11 :

3.1.2.1 Neoangiogenesis

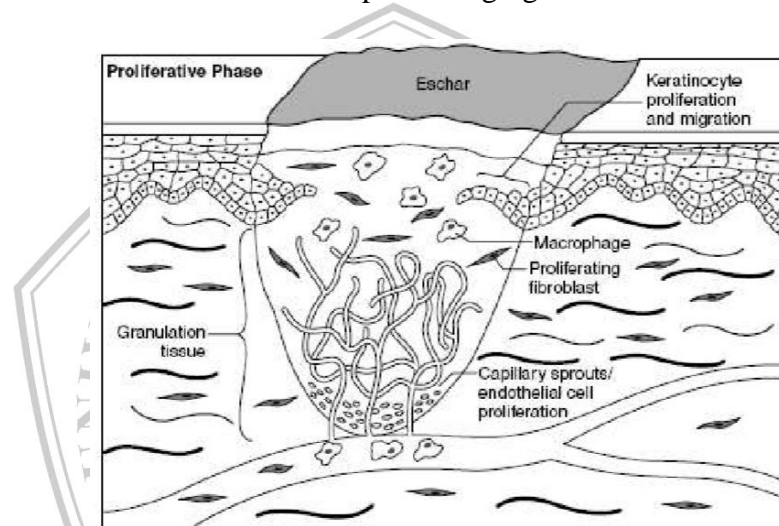
Pada proliferasi terjadi angiogenesis disebut juga sebagai neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah

baru, merupakan hal yang penting sekali dalam langkah-langkah penyembuhan luka. Jaringan di mana pembentukan pembuluh darah baru terjadi, biasanya terlihat berwarna merah (eritem) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Selama angiogenesis, sel endotel memproduksi dan mengeluarkan sitokin. Beberapa faktor pertumbuhan terlibat dalam angiogenesis antara lain *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), angiopoetin, *Fibroblast Growth Factor* (FGF) dan TGF- β . Setelah pembentukan jaringan cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebihan akan mati dalam dengan proses apoptosis (Gurtner GC, 2007).

3.1.2.2 Fibroblast

Fibroblas memiliki peran yang sangat penting dalam fase ini. Fibroblas memproduksi matriks ekstraselular yang akan mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit. Matriks ekstraselular inilah yang menjadi komponen yang paling nampak pada skar di kulit. Makrofag memproduksi growth factor seperti PDGF, FGF, dan TGF- β yang menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi, dan membentuk matriks ekstraselular (Gurtner GC, 2007). Dengan bantuan matrix metalloproteinase (MMP-12), fibroblas mencerna matriks fibrin dan menggantikannya dengan glycosaminoglycan (GAG). Dengan berjalannya waktu, matriks ekstraselular ini akan

digantikan oleh kolagen tipe III yang juga diproduksi oleh fibroblas. Selanjutnya kolagen tipe III akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase maturasi. Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1*, dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui proses angiogenesis.



(Gurtner, 2007)

Gambar 2.11
Fase proliferasi

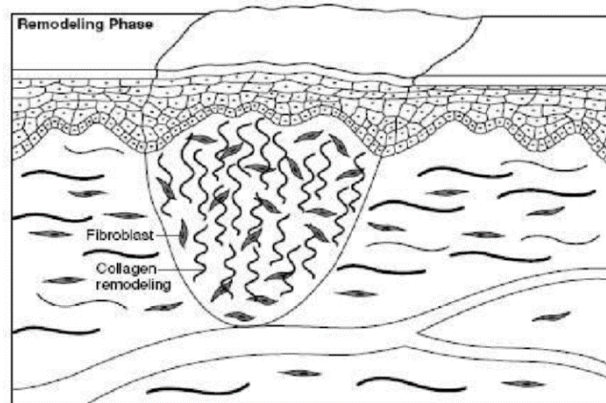
3.1.2.3 Re-epitelisasi

Secara simultan, sel-sel basal pada epitelium bergerak dari daerah tepi luka menuju daerah luka dan menutupi daerah luka. (Velnar T, *et al.*, 2009). Pada tepi luka, lapisan single layer sel keratinosit akan berproliferasi kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan luka. Ketika bermigrasi, keratinosit akan menjadi pipih dan panjang dan juga membentuk tonjolan sitoplasma yang panjang. Mereka akan berikatan dengan kolagen

tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. Kolagenase yang dikeluarkan keratinosit akan mendisosiasi sel dari matriks dermis dan membantu pergerakan dari matriks awal. Sel keratinosit yang telah bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi sel epitel ini akan bermigrasi menuju ke tengah luka, bila sel-sel epitel ini telah bertemu di tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Velnar T, *et al.*, 2009).

3.1.3 Fase Maturasi (*Remodeling*)

Fase maturasi berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (Velnar T, *et al.*, 2009). Segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai, fase ini pun segera dimulai. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan remodeling kolagen. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas fibroblas yang berdiferensiasi akibat pengaruh sitokin TGF- β menjadi myofibroblast. Myofibroblast akan mengekspresikan α -SMA (*α -Smooth Muscle Action*) yang akan membuat luka berkontraksi. Matriks intraselular akan mengalami maturasi dan asam hyaluronat dan fibronectin akan di degradasi (Velnar T, *et al.*, 2009). Seperti yang terlihat pada Gambar 2.12 :



(Gurtner, 2007)

Gambar 2.12
Fase remodeling

Saat kadar produksi dan degradasi kolagen mencapai keseimbangan, maka mulailah fase maturasi dari penyembuhan jaringan luka. Fase ini dapat berlangsung hingga 1 tahun lamanya atau lebih, tergantung dari ukuran luka dan metode penutupan luka yang dipakai. Selama proses maturasi, kolagen tipe III yang banyak berperan saat fase proliferasi akan menurun kadarnya secara bertahap, digantikan dengan kolagen tipe I yang lebih kuat. Serabut-serabut kolagen ini akan disusun, dirangkai, dan dirapikan sepanjang garis luka.

Fase remodelling jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal, karena serat-serat kolagen hanya bisa pulih sebanyak 80% dari kekuatan serat kolagen normal sebelum terjadinya luka. (Primadina N, *et al.*, 2019).

3.2 Tikus putih (*Rattus novergicus*)



(Koolhaas, 2010)

Gambar 2.13

Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Strain Wistar

Hewan percobaan yang umum digunakan adalah tikus. Secara garis besar fungsi dan bentuk organ serta proses biokimia dan biofisika antara tikus dan manusia memiliki banyak kemiripan sehingga dapat diaplikasikan pada manusia (Hedrich & Baker, 2009).

Keunggulan tikus putih sebagai hewan percobaan karena siklus hidupnya yang relatif pendek dan dapat berkembang biak dengan cepat. Hewan ini berukuran kecil sehingga pemeliharaannya relatif mudah serta relatif sehat sehingga cocok untuk berbagai penelitian. *Rattus novergicus* galur wistar memiliki kepala yang besar dan ekor yang pendek. (Malole & Pramono, 2011) Seperti yang terlihat pada Gambar 2.13.

Pada penelitian ini akan digunakan tikus *Rattus novergicus* galur wistar berjenis kelamin jantan. Tidak digunakan tikus *Rattus novergicus* galur wistar berjenis kelamin betina pada penelitian ini, karena kadar hormon estrogen yang lebih tinggi pada tikus berjenis kelamin betina diduga turut menunjang proses penyembuhan luka bakar (Kurnianto S, *et al.*, 2012).

Taksonomi tikus putih (*Rattus novergicus*) menurut (Hedrich & Baker, 2009) adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	: <i>Animalia</i>
<i>Filum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Subfilum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Mamalia</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Rodentia</i>
<i>Subordo</i>	: <i>Myomorpha</i>
<i>Famili</i>	: <i>Muroidae</i>
<i>Subfamili</i>	: <i>Murinae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Rattus</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Rattus novergicus</i>

